

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

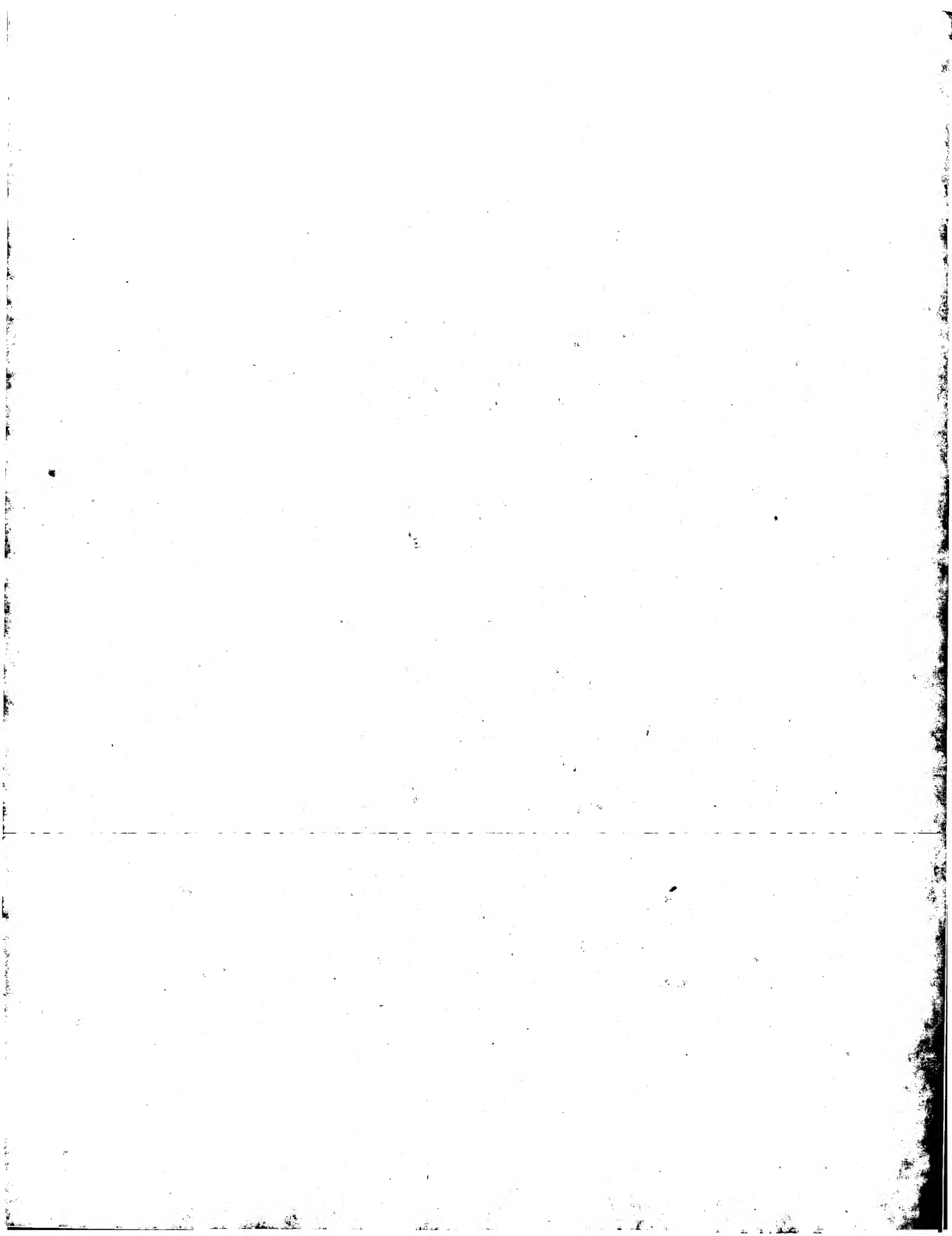
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Problem Image Mailbox.



⑤1

int. Cl. 2:

**C 07 D 207/26**

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 C 177/00

A 61 K 31/40

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**DT 26 18 341 A 1**

①1

# **Offenlegungsschrift 26 18 341**

②1

Aktenzeichen:

P 26 18 341.5

②2

Anmeldetag:

27. 4. 76

④3

Offenlegungstag:

11. 11. 76

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

28. 4. 75 USA 572366

⑤4

Bezeichnung:

Neue dl-8-Aza-9-keto-15-hydroxyprostan- und -prost-13-trans-ensäuren, deren 15-Methylderivate und pharmazeutisch zulässige, nicht toxische Niederalkylester und Salze der Carbonsäurefunktion sowie Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen

⑦1

Anmelder:

Syntex (U.S.A.) Inc., Palo Alto, Calif. (V.St.A.)

⑦4

Vertreter:

Wirth, P., Dipl.-Ing.; Dannenberg, G.E.M., Dipl.-Ing.; Schmied-Kowarzik, V., Dr.; Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.; Pat.-Anwälte, 6000 Frankfurt

⑦2

Erfinder:

Muchowski, Joseph M., Mexiko; Bolliger, George, Binningen (Schweiz)

**DT 26 18 341 A 1**

2618341

Syntex (U.S.A.) Inc., Palo Alto (Calif., USA)

Neue dl-8-Aza-9-keto-15-hydroxy-prostan- und -prost-13-trans-ensäuren, deren 15-Methylderivate und pharmazeutisch zulässige, nicht toxische Niederalkylester und Salze der Carbonsäurefunktion sowie Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen

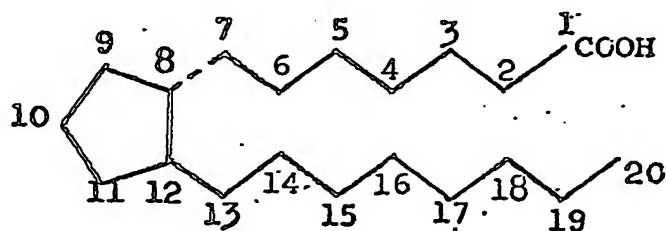
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue  
dl-prostaglandinähnliche Verbindungen und auf ein Verfahren  
zu deren Herstellung.

Insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf racemische 8-Aza-9-keto-15-hydroxyprost-13-trans-

609846 / 1056

ensäuren, 8-Aza-9-keto-15-hydroxyprostansäuren und deren 15-Methyl derivative. Die Erfindung bezieht sich auch auf pharmazeutisch zulässige, nicht toxische Niederalkylester und Salze davon.

Prostaglandine werden klassischerweise als Hydroxyfettsäuren mit einer 20-Kohlenstoffkette beschrieben, welchen das Grundskelett der Prostansäure:



Prostansäure

eigen ist.

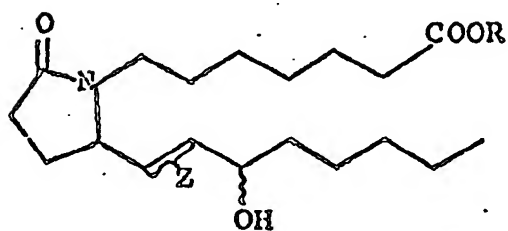
Die eine Hydroxylgruppe in der 11-Stellung und eine Ketogruppe in der 9-Stellung aufweisenden Prostaglandine sind als PGE-Reihe bekannt, während die anstelle der Ketogruppe eine Hydroxylgruppe aufweisenden Verbindungen als PGF-Reihe bekannt sind, wobei diese Verbindungen durch ein  $\alpha$  oder  $\beta$  Suffix bezeichnet werden, um die Konfiguration der Hydroxylgruppe in der besagten Stellung anzuzeigen. Die natürlichen Produkte sind  $\alpha$ -hydroxysubstituierte Verbindungen. Sie können im Molekül ein verschiedenes Ausmass von ungesättigten Stellungen, insbesondere an den Kohlenstoff 5, 13 und 17, enthalten, wobei diese Nichtsättigung

ebenfalls durch ein Suffix angegeben wird. So bezieht sich beispielsweise  $\text{PGE}_1$  auf eine Prostansäure, welche eine trans-Olefinbindung in der 13-Stellung aufweist. Bezüglich der Prostaglandine und der Definition von primären Prostaglandinen sei beispielsweise auf S. Bergström, Recent Progress in Hormone Research 22, S. 153-175 (1966) und Science 157, S. 382 (1967) des gleichen Autors verwiesen.

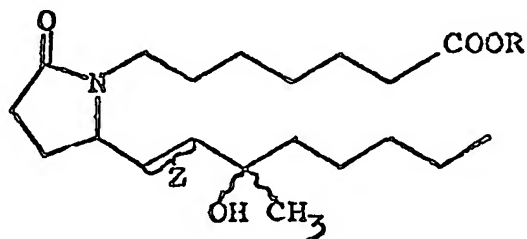
Die Herstellung von Derivaten der Prostansäure ist von erheblicher Bedeutung, weil diese Verbindungen sowohl biologisch als auch pharmakologisch den natürlichen Prostaglandinen überlegen sind.

Die hauptsächlichen Studien haben sich auf die beiden Seitenketten oder Modifikationen von an der Cyclopentankomponente haftenden Substituenten (vergl. beispielsweise U. Axen et al. Synthesis Bd. 1, John Wiley and Sons Inc., New York, N.Y. 1973 und P.H. Bently, Chem.Soc.Reviews 2, 29 (1973) konzentriert. Die Synthese von verschiedenen heterocyclischen Prostaglandinen wurde kürzlich geoffenbart. So wurde beispielsweise die Synthese von 10-Oxa-11-desoxyprostaglandinen durch F.M. Hauser et al, in Tetrahedron Letters 905 (1974), und J. Himizu et al, U.S.Patent 3.787.448 beschrieben. 11-Oxa- und 9,11-Dioxaprostaglandinanaloge werden von I.T. Harrison et al, in Tetrahedron Letters 2733 bzw. 2729 (1974) und 8,12-Diazaprostaglandine von R.M. Scribner im deutschen Patent Nr. 2.323.193 (1973) beschrieben.

Gemäss vorliegender Erfindung werden gewisse neue racemische 11-Desoxy-8-azaprostaglandine der E-Reihe hergestellt, welche durch die folgenden Formeln wiedergegeben werden können:



(A)



(B)

worin R das Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Z eine trans-Doppelbindung oder eine gesättigte Bindung bedeuten und die wellenförmigen Linien ( $\xi$ ) die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Konfiguration wiedergeben. In jenen Fällen, in welchen R das Wasserstoffatom darstellt, lassen sich auch pharmazeutisch zulässige, nicht toxische Salze solcher Verbindungen herstellen. Schliesslich bezieht sich auch die vorliegende Erfindung auf Gemische dieser neuen Verbindungen.

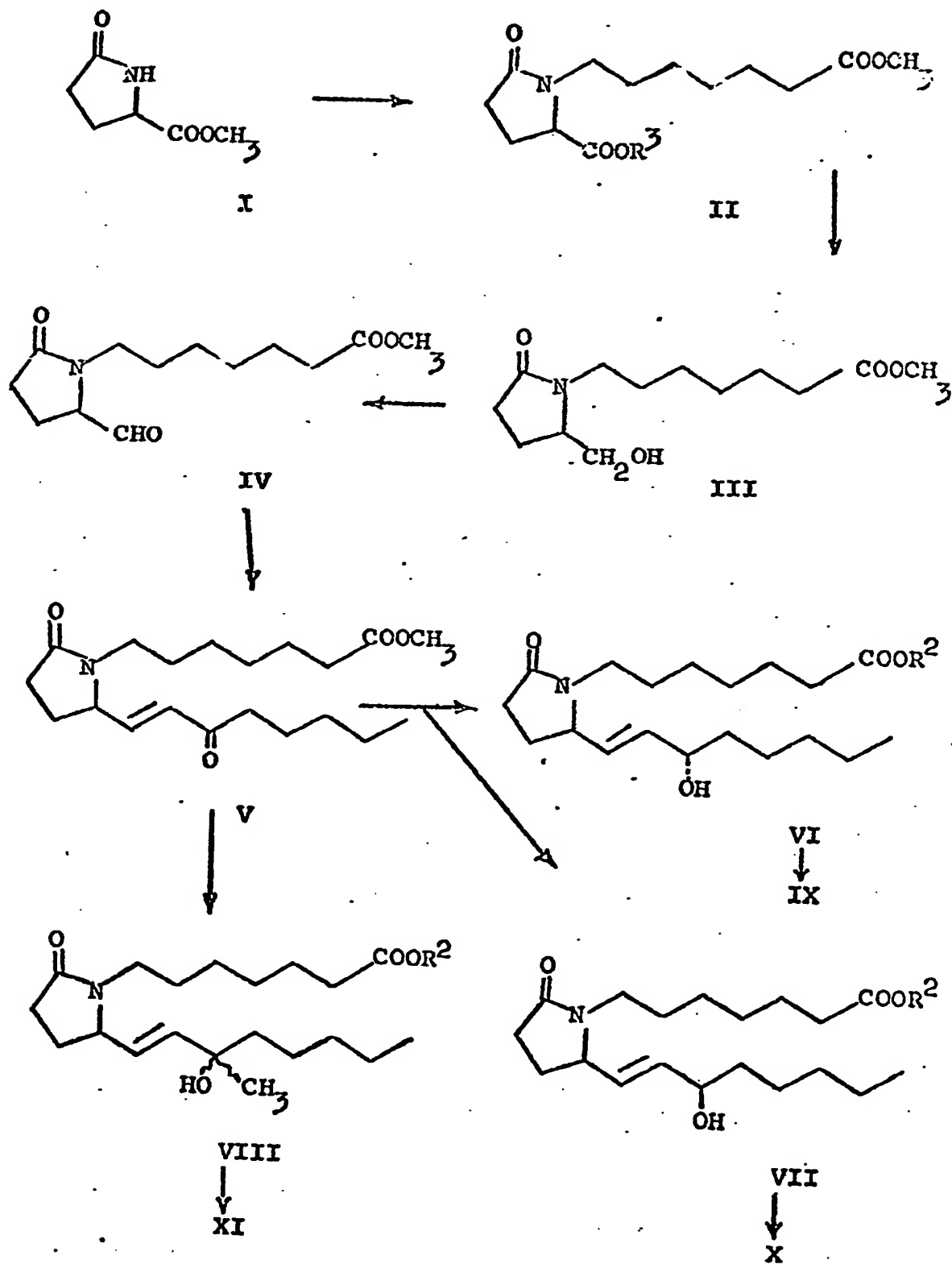
Die oben erwähnten neuen Verbindungen sind racemische Verbindungen, d.h. sie bestehen aus dl-Paaren, welche aus Mischungen von d- und l-isomeren Verbindungen bestehen. Der Einfachheit halber wird in der folgenden Beschreibung und in den Ansprüchen lediglich ein Isomer für jede der durch die obigen Formeln wiedergegebenen Verbindungen

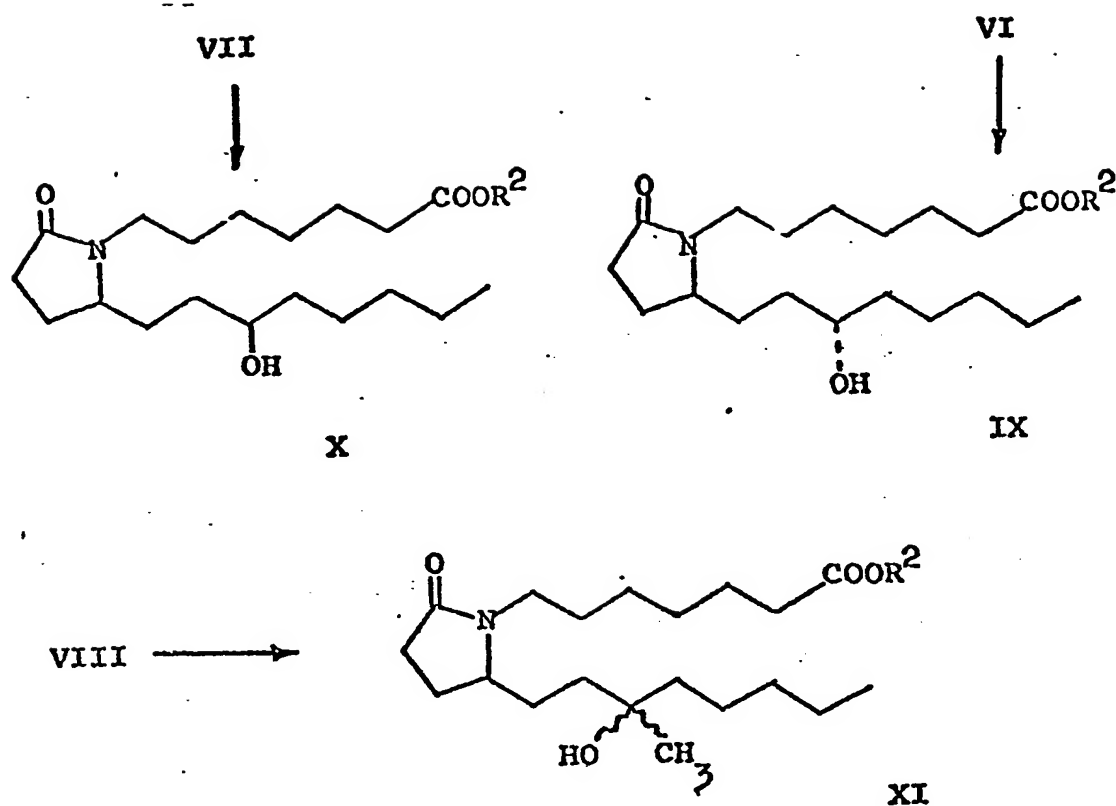
herausgegriffen, wobei selbstverständlich zu verstehen ist, dass die spiegelbildlichen Verbindungen mitumfasst werden.

Die ungesättigten freien Säuren der obigen Formel (A), d.h. dl-8-Aza-9-keto-15-hydroxyprost-13-trans-ensäure, können systematisch auch als dl-1-(6-Carboxyhexyl)-5-(trans-1'-octenyl-3'-hydroxy)-2-pyrrolidon bezeichnet werden, während die gesättigten Verbindungen der Formel (A), nämlich dl-8-Aza-9-keto-15-hydroxyprostansäure, systematisch auch als dl-1-(6-Carboxyhexyl)-5-(3'-hydroxy-octanyl)-2-pyrrolidon bezeichnet werden können. Die ungesättigten freien Säuren der Formel (B), nämlich dl-8-Aza-9-keto-15-methyl-15-hydroxyprost-13-trans-ensäure, können systematisch auch als dl-1-(6-Carboxyhexyl)-5-(trans-1'-octenyl-3'-hydroxy-3'-methyl)-2-pyrrolidon bezeichnet werden, während die gesättigten Verbindungen der Formel (B), nämlich dl-8-Aza-9-keto-15-methyl-15-hydroxyprostansäure, systematisch auch als dl-1-(6-Carboxyhexyl)-5-(3'-hydroxy-3'-methyl-octanyl)-2-pyrrolidon bezeichnet werden können.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können nach dem folgenden Reaktionsschema erhalten werden:







worin jedes der Symbole  $R^2$  und  $R^3$  Wasserstoffatome oder Methylreste bedeutet.

Bei der Durchführung des oben erwähnten Verfahrens wird L(+)-Pyroglutaminsäuremethylester (I), welcher durch eine übliche Veresterung von handelsüblicher L(-)-Pyroglutaminsäure vorzugsweise nach der Fischer'schen Veresterungsmethode erhalten wird, mit 7-Bromheptansäuremethylester alkyliert, wobei das Natriumsalz des Lactams entsteht und schliesslich das racemische Carbomethoxyhexyl-derivat der Formel II, worin  $R^3 = \text{Me}$  bedeutet, erhalten wird.

Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform wird

609846/1056

das Ausgangsmaterial, nämlich L(+)-Methylpyroglutamat (I), zuerst mit Natriumhydrid in einem aprotischen, inerten, organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethoxyäthan, Dimethylacetamid usw., vorzugsweise aber Dimethylformamid, versetzt und das Reaktionsgemisch unter wasserfreien Bedingungen bei Zimmertemperatur so lange gerührt, bis die Gasentwicklung aufgehört hat. Hierauf versetzt man mit einer Lösung des Alkylierungsmittels, d.h. 7-Bromheptansäuremethylester und Natriumjodid, im gleichen aprotischen Lösungsmittel. Es ist vorteilhaft, die Zugabe des Alkylierungsmittels bei leichtem Erwärmen auf ungefähr 40 bis ungefähr 60 °C und vorzugsweise auf ungefähr 50 °C in einer inerten Atmosphäre, d.h. in einer Argon- oder Stickstoffatmosphäre, durchzuführen und die Umsetzung so lange bei Zimmertemperatur zu bewirken, bis sie praktisch, d.h. nach ungefähr 24 Stunden, beendet ist. Man wird auch im allgemeinen äquivalente Molmengen der Reaktionsmittel oder einen leichten Ueberschuss pro Mol an L(+)-Pyroglutaminsäuremethylester (I) verwenden. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mit einer wässrigen, schwachen Base, z.B. Natriumbicarbonat, behandelt, worauf man das Produkt durch Destillation im Hochvakuum isoliert.

Der so erhaltene racemische Diester (II),  $R^3 =$  Me) wird hierauf selektiv zur Halbsäure (II,  $R^3 = H$ ) durch

Behandeln mit einer wässrigen, methanolischen Kaliumcarbonatlösung hydrolysiert. Diese selektive Verseifung erfolgt bei einer Temperatur zwischen ungefähr 0 °C und ungefähr Zimmertemperatur während ungefähr 15 bis ungefähr 24 Stunden.

Die Halbsäure (II,  $R^3 = H$ ) wird mit Kohlensäuremonomethylester in das Mischanhydrid umgewandelt und das letztere zur Hydroxymethylverbindung der Formel III reduziert. Dabei wird die Halbsäure mit äquimolaren Mengen Chlorameisensäuremethylester und Triäthylamin in einem inerten organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, behandelt, wobei man die Umsetzung unter wasserfreien Bedingungen bei niedriger Temperatur, d.h. bei einer Temperatur von ungefähr -10 °C bis ungefähr 0 °C, während ungefähr 30 Minuten bis ungefähr 2 Stunden durchführt. Im allgemeinen reicht 1 Stunde aus. Auf diese Weise erhält man das oben erwähnte Mischanhydrid, welches hierauf mit Natriumborhydrid unter Verwendung von ungefähr 2 bis ungefähr 4 Moläquivalenten dieses Reaktionsmittels bei ungefähr Zimmertemperatur während einer solchen Zeitdauer reduziert wird, die ausreicht, um die Umsetzung zu Ende zu führen. Die Reaktionsdauer liegt normalerweise bei ungefähr 3 Stunden.

Die Oxydation der Hydroxymethylverbindung der Formel III mit dem Chromtrioxyd-Dipyridin-Komplex [herge-

609846/1056

stellt nach den Angaben von J.C. Collins et al., in Tetrahedron Letters 3363 (1968)] in Methylenchloridlösung bei ungefähr 0 °C während ungefähr 15 bis ungefähr 30 Minuten liefert das Aldehydderivat der Formel IV, das man hierauf durch Chromatographie über Kieselgel weiter reinigen kann. Diese Reinigung ist aber nicht erforderlich.

Das rohe Aldehyd (IV) wird hierauf mit dem Natriumanion von Dimethyl-2-oxoheptylphosphonat [erhalten nach den Angaben gemäss E.J. Corey et al., in J.Am.Chem. Soc. 88, 5654, (1966)] in Dimethoxyäthanlösung behandelt, wobei man die trans-Enonverbindung der Formel V erhält. Diese Reaktion erfolgt vorzugsweise in einer inerten Atmosphäre, d.h. in einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre, bei Temperaturen von ungefähr 0 °C bis ungefähr 40 °C, vorzugsweise bei Zimmertemperatur, während ungefähr 2 bis ungefähr 4 Stunden, wobei man einen leichten Ueberschuss an Reaktionsmitteln, d.h. 1,1 bis 1,2 Mol pro Mol Ausgangsverbindung verwendet. Das Reaktionsprodukt kann hierauf durch Neutralisieren der überschüssigen Base mit Essigsäure auf pH  $\sim$  7 aus dem Reaktionsgemisch gewonnen werden, worauf man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei niedriger Temperatur verdampft oder Wasser hinzugibt und das Produkt mit einem geeigneten, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid, Diäthyläther oder dergl., extrahiert und hierauf das Lösungsmittel verdunstet.

Nach der selektiven Reduktion der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketogruppe in der Verbindung der Formel V mit Zinkborhydrid in einem Aetherlösungsmittel, z.B. Dimethoxyäthan, erhält man ein Gemisch von dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäuremethylester (VI,  $R^2 = \text{Me}$ ) und dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprost-13-trans-ensäuremethylester (VII,  $R^2 = \text{Me}$ ) und dies in praktisch gleichen Mengen. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise bei Zimmertemperatur (ungefähr 20 °C) während ungefähr 30 Minuten bis ungefähr 2 Stunden und vorzugsweise während ungefähr 1 Stunde unter Verwendung von vorzugsweise Zinkborhydrid als Reaktionsmittel.

Die epimeren dl-15 $\alpha$ -Hydroxy- und -15 $\beta$ -Hydroxy-8-aza-prostaglandinderivate werden hierauf durch Dünnschichtchromatographie über Kieselgelplatten voneinander getrennt, wobei die 15 $\alpha$ -Hydroxyverbindung (VI,  $R^2 = \text{Me}$ ) polarer ist als die 15 $\beta$ -Hydroxyverbindung (VII,  $R^2 = \text{Me}$ ).

Die Methylestergruppe in den Verbindungen der Formeln VI und VII ( $R^2 = \text{Me}$ ) wird hierauf durch Behandlung mit einer Base in einem wässrigen aliphatischen Alkohol hydrolysiert, wobei man zu den entsprechenden freien Säuren, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure (VI,  $R^2 = \text{H}$ ) und dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure (VII,  $R^2 = \text{H}$ ), gelangt. Geeignete Basen für diese Hydrolyse sind Alkalimetallhydroxyde und Alkalimetallcarbonate, wie Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Natrium-

carbonat und Kaliumcarbonat. Die Reaktion kann bei einer ungefähr Temperatur zwischen/Zimmertemperatur und Rückflusstemperatur während einer Zeitdauer von ungefähr 4 bis ungefähr 24 Stunden durchgeführt werden, wobei die Reaktionsdauer von der Temperatur abhängig ist, bei welcher die Umsetzung eintritt. Gemäss der bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Reaktion unter Verwendung eines schwach molaren Ueberschusses an Natriumhydroxyd bei Rückflusstemperatur während ungefähr 6 Stunden.

Das Produkt wird hierauf aus dem Reaktionsgemisch in an sich bekannter Weise, z.B. durch Ansäuern und Extraktion mit einem organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z.B. Methylenchlorid, Diäthyläther, Aethylacetat usw., isoliert.

Durch Behandeln einer Verbindung der Formel V mit einem Methylmagnesiumhalogenid erhält man die 15 $\beta$ -Methyl-15 $\alpha$ -hydroxyverbindung der Formel VIII ( $R^2 = \text{Me}$ ) in Form einer Mischung der 15 $\alpha$ -Methyl-15 $\beta$ -hydroxy- und 15 $\beta$ -Methyl-15 $\alpha$ -hydroxyepimeren. Diese Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Aether oder Tetrahydrofuran unter Verwendung von ungefähr 6 bis ungefähr 25 Moläquivalenten Grignardreagenz pro Moläquivalent Ausgangsverbindung bei einer Temperatur zwischen ungefähr -78 °C und ungefähr 0 °C während einer Zeitdauer von ungefähr 1 bis ungefähr 6 Stunden und vorzugsweise in einer inerten Atmosphäre, wobei die Reaktionsdauer

von der Temperatur abhängig ist, bei welcher die Umsetzung stattfindet.

Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform wird diese Reaktion durch Zugabe des Reaktionsmittels zu einer zuvor gekühlten Lösung ( $-30^{\circ}\text{C}$ ) einer Verbindung der Formel V in Diäthyläther in einer Argon- oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt, wobei man das erhaltene Gemisch bei ungefähr  $-30^{\circ}\text{C}$  bis  $-25^{\circ}\text{C}$  rührt und hierauf eine Dünnschichtchromatographie durchführt. Die Umsetzung ist gewöhnlich innerhalb von ungefähr 2 Stunden beendet.

Andererseits kann man die Umsetzung auch unter Verwendung von Methyllithium als Reaktionsmittel durchführen, wobei man aber eine selektivere Alkylierung erzielt, wenn man ein Grignardreagenz in der oben beschriebenen Weise verwendet.

Die Methylestergruppe wird hierauf durch Behandlung in einem Alkali in der oben beschriebenen Weise eliminiert, wobei man zur freien Säure (VIII,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) gelangt. Für die Isolierung des Produktes aus dem Reaktionsgemisch ist es von Vorteil, dasselbe unter schwach sauren Bedingungen, d.h. bei einem pH-Wert von ungefähr 6, unter Verwendung einer Pufferlösung aus Zitronensäure-Dinatriumhydrogenphosphat zu behandeln, um auf diese Weise eine Dehydratisierung des Prostaglandinproduktes zu vermeiden.

Durch katalytische Hydrierung der Doppelbindung

609846/1056



in den Verbindungen der Formeln VI, VII und VIII ( $R^2 = \text{Me}$ ) gelangt man zu den entsprechenden gesättigten Derivaten der Formeln IX, X bzw. XI ( $R^2 = \text{Me}$ ). Geeignete Katalysatoren für diese Umsetzung sind Palladiumkatalysatoren, z.B. Palladium-auf-Kohle, Palladium-Bariumsulfat und Palladium-Calciumcarbonat, Platinoxid, Raneynickel usw. Dabei benutzt man mit Vorteil ein inertes organisches Lösungsmittel, wie z.B. Äthylacetat, niedrigaliphatische Alkohole, wie Methanol oder Äthanol, Tetrahydrofuran usw. Die Hydrierung erfolgt mit Vorteil unter Verwendung von Äthylacetat als Lösungsmittel und einem 10 %-igen Palladium-auf-Kohle-Katalysator bei ungefähr 0 °C bis ungefähr Zimmertemperatur und bei Atmosphärendruck.

Die Methylestergruppe in den gesättigten Verbindungen lässt sich durch alkalische Behandlung, wie sie für die Verseifung von Methylestern der 13-monounsättigten Verbindungen der Formeln VI, VII und VIII weiter oben beschrieben worden ist, eliminieren, wobei man auf diese Weise zu den entsprechenden freien Säuren (IX, X und XI,  $R^2 = \text{H}$ ) gelangt.

Die Alkylester der Carbonsäurefunktion in den Verbindungen der Formeln VI, VII, VIII, IX, X und XI, ( $R^2 = \text{H}$ ) mit Ausnahme der Methylester können durch Behandeln der freien Säure mit einem Ueberschuss eines Diazoalkans, z.B. Diazoäthan oder Diazopropan, in Äther oder

Methylenchlorid oder durch Umsetzung mit dem gewünschten Niederalkyljodid in Gegenwart von Lithiumcarbonat bei Zimmertemperatur hergestellt werden.

Die Salze der erfindungsgemässen Prostansäuren können dadurch erhalten werden, dass man die entsprechenden freien Säuren mit ungefähr 1 Moläquivalent einer pharmazeutisch zulässigen Base, einschliesslich anorganischer und organischer Basen, pro Moläquivalent der freien Säure behandelt. Von anorganischen Basen sich ableitende Salze sind Natrium-, Kalium-, Lithium-, Ammoniak-, Calcium-, Magnesium-, Ferro-, Zink-, Kupfer-, Mangano-, Aluminium-, Ferri-, Manganisalze usw. Bevorzugte Salze sind die Ammoniak-, Kalium-, Natrium-, Calcium- und Magnesiumsalze. Die sich von pharmazeutisch zulässigen organischen, nicht toxischen Basen ableitende Salze umfassen Salze von primären, sekundären, tertiären und quaternären Aminen, substituierte Amine, einschliesslich in der Natur vorkommender substituierter Amine, cyclische Amine und basische Ionenaustauschharze, wie z.B. Isopropylamin, Trimethylamin, Diäthylamin, Triäthylamin, Tripropylamin, Aethanolamin, 2-Dimethylaminoäthanol, 2-Diäthylaminoäthanol, Tromethamin, Lysin, Arginin, Histidin, Caffein, Procain, Hydrabamin, Cholin, Betain, Aethylendiamin, Glucosamin, Methylglucamin, Theobromin, Purine, Piperazin, Piperidin, N-Aethylpiperidin, Polyaminharze usw. Besonders bevorzugte organische, nicht toxische

Basen sind Isopropylamin, Diäthylamin, Aethanolamin, Piperidin, Tromethamin, Cholin und Caffein.

Die Umsetzung erfolgt in Wasser allein oder in Verbindung mit einem inerten, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen ungefähr 0 °C und ungefähr 100 °C und vorzugsweise bei Zimmertemperatur. Typische inerte, mit Wasser mischbare, organische Lösungsmittel umfassen Methanol, Aethanol, Isopropanol, Butanol, Aceton, Dioxan und Tetrahydrofuran. Das Molverhältnis von Verbindungen der Formeln VI, VII, VIII, IX, X und XI ( $R^2 = H$ ) pro verwendete Base wird so ausgewählt, dass das gewünschte Verhältnis für das in Frage stehende Salz erzielt wird. So wird beispielsweise für die Herstellung der Calciumsalze oder Magnesiumsalze das als freie Säure vorliegende Ausgangsmaterial beispielsweise mit mindestens 1 Moläquivalent pharmazeutisch zulässiger Base behandelt, um ein neutrales Salz zu erhalten. Sollen Aluminiumsalze hergestellt werden, so verwendet man mindestens 1 Moläquivalent der pharmazeutisch zulässigen Base, wenn ein neutrales Salzprodukt wünschenswert ist.

Gemäss der bevorzugten Arbeitsmethode können die Calciumsalze und Magnesiumsalze der Verbindungen der Formeln VI, VII, VIII, IX, X und XI, ( $R^2 = H$ ) dadurch erhalten werden, dass man die entsprechenden Natrium- oder Kaliumsalze mit mindestens 1 Moläquivalent Calciumchlorid oder Magnesium-

chlorid in einer wässrigen Lösung allein oder in Verbindung mit einem inerten, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von ungefähr 20 °C bis ungefähr 100 °C behandelt. Vorzugsweise lassen sich die erfindungsgemässen Aluminiumsalze der Prostansäuren dadurch herstellen, dass man die entsprechenden freien Säuren mit mindestens 1 Moläquivalent eines Aluminiumalkoxyds, z.B. Aluminiumtriäthoxyd, Aluminiumtripropoxyd und dergl., in einem Kohlenwasserstofflösungsmittel, wie z.B. Benzol, Xylol, Cyclohexan und dergl., bei einer Temperatur zwischen 20 °C und ungefähr 115 °C behandelt. Ähnliche Massnahmen kann man treffen, um Salze von anorganischen Basen herzustellen, welche für eine leichte Reaktion nicht ausreichend löslich sind.

Die Salze lassen sich in bekannter Weise isolieren. So kann man beispielsweise die Reaktionsgemische zur Trockne eindampfen und die Salze hierauf in an sich üblicher Weise weiter reinigen.

Die Verbindungen der Formeln (A) und (B) besitzen prostaglandinähnliche biologische Wirkungen und eignen sich daher für die Behandlung von Säugetieren und Menschen in jenen Fällen, in denen die Verwendung von Prostaglandinen angezeigt ist. Sie sind Bronchodilatatoren und daher wertvoll für die Behandlung von Mensch und Tier bei Bronchialspasmen oder in jenen Fällen, in welchen starke Bron-

chodilatoren angezeigt sind. Sie sind ferner wertvoll für das Steuern oder Lindern der Hypertonie bei Mensch und Tier und besitzen auch ebenfalls bei Mensch und Tier eine förderliche Wirkung auf das zentrale Nervensystem und eignen sich daher als Sedativa. Ferner sind sie wertvoll zum Einleiten von Wehen bei der Schwangerschaft und zum Einleiten der Menstruation in jenen Fällen, in denen man Unregelmässigkeiten korrigieren oder reduzieren will.

Die Verbindungen der Formeln (A) und (B) eignen sich insbesondere als Bronchodilatoren, weil sie die Spasmen steuern und das Atmen erleichtern. Daher sind sie besonders geeignet beispielsweise bei Bronchialasthma, Bronchitis, Bronchiektasie, Pneumonie und Emphysem.

Die Verbindungen der Formeln (A) und (B) können in den verschiedensten Dosierungsformen entweder allein oder in Verbindung mit anderen pharmazeutisch verträglichen Medikamenten in Form von pharmazeutischen Präparaten, welche oral oder parenteral oder im Falle von Bronchodilatoren durch Inhalieren eingenommen werden können. Sie werden vor allem als pharmazeutische Präparate verabreicht, welche zur Hauptsache eine erfindungsgemässe freie Säure, ein erfindungsgemässes Salz oder einen erfindungsgemässen Ester und ein pharmazeutisches Trägermaterial enthalten. Als pharmazeutische Träger kann man feste Materialien, flüssige Stoffe oder Aerosole verwenden, in welchen die erfindungsgemässe

Verbindung (freie Säure, Salz oder Ester) gelöst, dispergiert oder suspendiert ist. Solche Präparate können auch kleine Mengen an Konservierungsmitteln, Stabilisierungsmitteln und/oder den pH-Wert steuernden Puffermitteln enthalten. Geeignete Konservierungsmittel, welche man verwenden kann, sind beispielsweise Benzylalkohol usw. Geeignete Puffermittel umfassen beispielsweise Natriumacetat und pharmazeutische Phosphatsalze und dergl.

Die flüssigen Präparate können in Form von Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Sirups oder in Form von Elixieren vorliegen. Die festen Präparate können die Form von Tabletten, von Pulvern, Kapseln, Pillen oder dergl. aufweisen, wobei man vorzugsweise Einheitsdosierungsformen für die einfache Verabreichung oder für eine präzise Dosierung verwendet. Geeignete feste Trägermittel sind beispielsweise pharmazeutisch zulässige Stärke, Lactose, Natriumsaccharin, Talk, Natriumbisulfit usw.

Für Inhalationszwecke kann man die freie Säure, die Salze und die Ester in Form von Aerosolen verabreichen, welche die Verbindungen oder Salze in einem inerten Treibmittel zusammen mit einem Colösungsmittel, wie Aethanol, nebst eventueller Konservierungsmittel und Puffermittel enthalten. Zusätzliche allgemeine Informationen in bezug auf die Inhalierungsverabreichung von Aerosolen finden sich in den amerikanischen Patenten Nr. 2.868.691 und 3.095.355.

Die erfindungsgemässen Verbindungen werden vorzugsweise in Dosierungen von ungefähr 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die genaue wirksame Dosierung hängt selbstverständlich von der Art der Verabreichung und vom Zustande des zu behandelnden Patienten ab.

Die nachstehenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung. Die Abkürzung t.l.c. bedeutet Dünnschichtchromatographie. Sämtliche verwendeten Mischungsverhältnisse in bezug auf Flüssigkeiten beziehen sich auf Volumenverhältnisse.

#### Beispiel 1

Eine Suspension von 12,9 g (0,1 Mol) handelsüblicher L(-)-Pyroglutaminsäure in 100 ml Methanol wird mit Chlorwasserstoffgas bei 0 °C gesättigt. Die so erhaltene, schwach gelbe Lösung wird während 18 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten, worauf man das Lösungsmittel mit Benzol in einem rotierenden Verdampfer azeotrop destilliert und den öligen Rückstand im Hochvakuum destilliert. Auf diese Weise erhält man 11,8 g L(+)-Methylpyroglutamat (Sdp. 110 bis 114 °C/0,1 mm) als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von 1,43 g (10 Millimol) L(+)-Methylglutamat in 20 ml trockenem Dimethylformamid gibt man 255 mg 99 %-iges reines Natriumhydrid (10,5 Millimol) hinzu, worauf man das Reaktionsgemisch während 5 Stunden bei Zim-

temperatur hält, bis die Gasentwicklung aufgehört hat. Dann wird das Gemisch auf 50 °C erwärmt und mit 1,5 g (10 Millimol) Natriumjodid und 2,23 g (10 Millimol) 7-Bromheptansäuremethylester in 5 ml trockenem Dimethylformamid in einer Argonatmosphäre innerhalb von 2 Stunden behandelt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend während 24 Stunden bei der gleichen Temperatur gehalten, worauf man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der halb feste Rückstand wird dann in 100 ml Benzol und 40 ml einer 50%igen Natriumbicarbonatlösung gelöst, die Benzolschicht abgetrennt und dreimal mit Sole (30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit Aktivkohle entfärbt und erneut durch Magnesiumsulfat filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Durch Destillation des dunkelgelben, öligen Rückstandes im Hochvakuum erhält man 2,4 g dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(carbomethoxy)-2-pyrrolidon (II,  $R^3 = \text{Me}$ ) als farbloses Öl (Siedepunkt 78 bis 80 °C/0,15 mm).

#### Beispiel 2

Zu einer Lösung von 5,7 g (20 Millimol) dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(carbomethoxy)-2-pyrrolidon in 100 ml Methanol, welche auf 0 °C gekühlt ist, gibt man eine Lösung von 2,9 g (21 Millimol) Kaliumcarbonat

609846/1056



in 50 ml einer Mischung von Methanol und Wasser (Mischungsverhältnis 3:1) hinzu. Dann wird das Reaktionsgemisch während 5 Stunden auf dieser Temperatur gehalten, worauf man die Temperatur während 16 Stunden auf Zimmertemperatur steigen lässt. Nach dem Neutralisieren wird das Lösungsmittel entfernt, der ölige Rückstand in 50 ml einer 5%igen Natriumdicarbonatlösung gelöst und dreimal mit 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 2n-Salzsäure angesäuert und fünfmal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, dreimal mit 30 ml Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei man 5,2 g dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-carboxy-2-pyrrolidon (II,  $R^3 = H$ ) als farbloses Öl erhält.

### Beispiel 3

Ein Gemisch von 1,6 ml (20,7 Millimol) Chlorameisensäuremethylester und 10 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei einer Temperatur von -5 °C bis -7 °C tropfenweise innerhalb von 15 Minuten einer Lösung von 5,42 g (20 Millimol) dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-carboxy-2-pyrrolidon und 2,8 ml (20 Millimol) Triäthylamin in 140 ml trockenem Tetrahydrofuran zugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch während weiteren 35 Minu-

ten bei der gleichen Temperatur gerührt. Hierauf wird das gebildete Triäthylammoniumchlorid abfiltriert, zweimal mit 30 ml trockenem Tetrahydrofuran gewaschen und das vereinigte Filtrat und die vereinigten Wasserpflaster tropfenweise einer Lösung von 2,1 g (55 Millimol) Natriumborhydrid in 100 ml Wasser bei einer Temperatur des Reaktionsgemisches von 12 bis 14 °C hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch während 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, hierauf mit 2n-Salzsäure neutral gestellt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die verbleibende wässrige Schicht wird durch Zugabe von gesättigter Natriumbicarbonatlösung alkalisch gestellt und fünfmal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt, wobei man 3,8 g eines wachsartigen Materials erhält, welches beim Auskristallisieren aus einer Mischung von Methylenchlorid und Aether das dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(hydroxymethyl)-2-pyrrolidon (III) in Form von farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 54 bis 55 °C ergibt.

#### Beispiel 4

A. In eine Suspension von 4,3 g (16,6 Milli-  
609846/1056

mol) Chromtrioxyd-Dipyridin-Komplex und 4,8 g Celite, d.h. Diatomeenerde, wird bei einer Temperatur von 0 °C eine Lösung von 514 mg (2 Millimol) dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(hydroxymethyl)-2-pyrrolidon in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid eingerührt, wobei man das Reaktionsgemisch während 15 Minuten bei 0 °C rührt. Nach der Zugabe von 8,6 g Natriumbisulfat-monohydrat wird das Gemisch während weiteren 15 Minuten gerührt und hierauf durch Magnesiumsulfat bei 0 °C filtriert. Nach dem Waschen der festen Bestandteile mit kaltem Methylenchlorid wird die Lösung im Vakuum bei ungefähr 0 °C eingeeengt, wobei man das rohe dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(formyl)-2-pyrrolidon (IV) in Form eines Oels erhält, das man dadurch weiter reinigen kann, dass man es durch eine Kieselgelsäule unter Verwendung von Methylenchlorid, welches zunehmende Prozentsätze an Äthylacetat als Lösungsmittelsystem enthält, hindurchleitet.

B. Eine Suspension von 38 mg (1,55 Millimol) 99%igem reinem Natriumhydrid in 25 ml trockenem Dimethoxyäthan wird eine Lösung von 343 mg (1,55 Millimol) Dimethyl-2-oxo-heptylphosphonat in 5 ml trockenem Dimethoxyäthan in einer Argonatmosphäre zugegeben. Dann wird das Gemisch während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, wobei kein Wasserstoff mehr entwickelt wird. Es bildet sich ein dicker Niederschlag.

Eine Lösung von 390 mg (1,53 Millimol) des gemäss Absatz A erhaltenen, rohen Aldehyds in 5 ml trockenem Dimethoxyäthan wird hierauf eingerührt und das Reaktionsgemisch während 2 1/2 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach Neutralisieren mit Eisessig wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei einer Temperatur von weniger als 30 °C entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert, wobei man das Produkt mit einer Mischung von Methylenchlorid und Äthylacetat (Mischungsverhältnis 80:20) eluiert. Auf diese Weise erhält man 450 mg dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(trans-1'-octenyl-3'-oxo)-2-pyrrolidon (V) in Form eines farblosen Oels.

#### Beispiel 5

Eine Lösung von 1,75 g (5 Millimol) dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(trans-1'-octenyl-3'-oxo)-2-pyrrolidon in 20 ml trockenem Dimethoxyäthan wird mit 5 ml einer Lösung von frisch zubereitetem Zinkborhydridreagenz, erhalten aus 0,025 Mol geschmolzenem Zinkchlorid, 0,050 Mol Natriumborhydrid und 50 ml wasserfreiem Dimethoxyäthan) versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt und durch Zugabe einer gesättigten Natriumbitartratlösung so lange behandelt, bis die Gasentwicklung aufgehört hat. Hierauf ver-

dünnt man mit 100 ml Methylenchlorid und trennt die organische Phase ab. Dann wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei man ein schwach gelbes Öl erhält, das man durch eine Kieselgelsäule fließen lässt, wobei man 1,54 g einer Mischung von dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(trans-1'-octenyl-3' $\alpha$ -hydroxy)-2-pyrrolidon und dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(trans-1'-octenyl-3' $\beta$ -hydroxy)-2-pyrrolidon als farbloses Öl erhält.

Dieses Gemisch wird in die einzelnen Epimeren durch präparative Dünnschichtchromatographie über Kieselgel unter Verwendung einer Mischung von Benzol, Äther und Methanol (Mischungsverhältnis 100:40:7) getrennt, wobei man auf diese Weise die reinen Verbindungen, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäuremethylester, [dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(trans-1'-octenyl-3' $\alpha$ -hydroxy)-2-pyrrolidon] (VI, R<sup>2</sup> = Me) in Form eines Öls mit folgenden Konstanten:

I.R.

 $\nu_{\max}$  3620, 3440, 1730, 1670 cm<sup>-1</sup>;N.M.R.  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,67 (s, -OCH<sub>3</sub>); 4,10 (m, 12-CH und 15-CH);5,46 (dd, J<sub>13,14</sub> = 15,3, J<sub>12,13</sub> = 7,6, 13-CH);5,72 (dd, J<sub>13,14</sub> = 15,3, J<sub>14,15</sub> = 5,6, 14-CH).

C-13 N.M.R. 51,5274 ppm; (-OMe); 60,3375 ppm;  
(12-C); 130,2327 ppm; (13-C); 136,9622  
ppm; (14-C); 72,0083 ppm; (15-C).

M.S. m/e 353 ( $M^+$ ); 252 ( $M-C_5H_{11}CHOH$ ).

Analyse für  $C_{20}H_{35}NO_4$ :

Berechnet: C 67,95; H 9,98; N 3,96;

Gefunden : C 67,87; H 10,18; N 3,89;

und dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure-  
methylester, [dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(trans-1'-oc-  
tenyl-3' $\beta$ -hydroxy)-2-pyrrolidon] (VII,  $R^2 = Me$ ) in Form  
eines Oels mit folgenden Konstanten:

I.R.  $\bar{\nu}_{max}$  3620, 3460, 1730, 1670  $cm^{-1}$ ;

N.M.R.  $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$  3,66 (s, -OCH<sub>3</sub>); 4,10 (m, 12-CH und 15-CH);  
5,46 (dd,  $J_{13,14} = 15,3$ ,  $J_{12,13} = 7,6$ , 13-CH);  
5,72 (dd,  $J_{13,14} = 15,3$ ,  $J_{14,15} = 5,6$ , 14-CH).

C-13 N.M.R. 51,5274 ppm; (-OMe); 60,3700 ppm;  
(12-C); 129,8751 ppm; (13-C); 137,0597 ppm;  
(14-C); 71,8133 ppm; (15-C);

M.S. m/e 353 ( $M^+$ ) 252 ( $M-C_5H_{11}CHOH$ )

Analyse für  $C_{20}H_{35}NO_4$ :

Berechnet: C 67,95; H 9,98; N 3,96;

Gefunden : C 67,95; H 10,09; N 3,92;

erhält.

Beispiel 6

Zu einer Lösung von 150 mg (0,425 Millimol) dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäuremethylester in 12 ml Methanol gibt man eine Lösung von 18 mg (0,450 Millimol) Natriumhydroxyd in 4 ml Wasser unter Rühren hinzu. Dann wird das Reaktionsgemisch während 6 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und hierauf unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml einer 5 %-igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung gelöst und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 6n-Salzsäurelösung angesäuert und viermal mit jeweils 20 ml Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden dreimal mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus einer Mischung von Aceton und Aether umkristallisiert, wobei man 122 mg dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure (VI, R<sup>2</sup> = H), Smp. 109 bis 111 °C; akute orale Toxizität: >1 mg/kg (einmalige orale Dosis, Maus);

Analyse für C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>:

Berechnet: C 67,22; H 9,80; N 4,13;

Gefunden : C 67,49; H 9,88; N 3,97,

erhält.

Nach der gleichen Methode erhält man dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure, (VII, R<sup>2</sup> = H), wenn man vom entsprechenden Methylester ausgeht. Die freie Säure weist die folgenden Konstanten auf: Smp. 90 bis 92 °C;

Analyse für C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>:

Berechnet: C 67,22; H 9,80; N 4,13;

Gefunden : C 67,49; H 9,88; N 4,03.

#### Beispiel 7

In eine Lösung von 70 mg (0,2 Millimol) dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(trans-1'-octenyl-3'-oxo)-2-pyrrolidon in 10 ml wasserfreiem Aether, auf -20 °C bis -30 °C gekühlt, wird 1 ml einer 4-molaren ätherischen Lösung von Methylmagnesiumbromid in einer Argonatmosphäre eingerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch unter den gleichen Bedingungen aufrechterhalten, wobei man nach jeweils 15 Minuten eine bestimmte Menge entnimmt. Diese Mengen werden mit gesättigter Natriumbitartratlösung behandelt und durch Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung von Benzol, Aether und Methanol (Mischungsverhältnis 100:40:7) als Lösungsmittelsystem analysiert. Nach 2 Stunden dürfte die Umsetzung praktisch beendet sein, worauf man tropfenweise eine gesättigte Natriumbicarbonatlösung hinzugibt. Dann wird das Gemisch auf Zimmertemperatur er-



wärmen gelassen. Hierauf versetzt man mit Methylenchlorid und trennt die organische Phase ab. Dann wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch Dünnschichtchromatographie unter Verwendung des gleichen Lösungsmittelsystems, wie dies oben beschrieben worden ist, gereinigt, wobei man 50 mg dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -hydroxy-15 $\xi$ -methylprost-13-trans-ensäuremethylester, [dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(trans-1'-octenyl-3' $\xi$ -hydroxy-3' $\xi$ -methyl)-2-pyrrolidon] (VIII, R<sup>2</sup> = Me) als Öl mit den folgenden Konstanten erhält:

I.R.  $\nu_{\max}$  3620, 3440, 1730, 1670 cm<sup>-1</sup>;  
 N.M.R.  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  3,61 (s, -OCH<sub>3</sub>); 4,00 (m, 12-CH); 5,41 (dd, J<sub>13,14</sub> = 15,3, J<sub>12,13</sub> = 7,6, 13-CH); 5,70 (d, J<sub>13,14</sub> = 15,3, 14-CH);  
 M.S. m/e 367 (M<sup>+</sup>); 252 (M - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>C(CH<sub>3</sub>)OH);  
 Analyse für C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>:  
 Berechnet: C 68,63; H 10,15; N 3,81;  
 Gefunden: C 68,70; H 10,35; N 3,79.

### Beispiel 8

Eine Lösung von 36 mg dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -hydroxy-15 $\xi$ -methylprost-13-trans-ensäuremethylester in 5 ml einer Mischung von Methanol und Wasser (Mischungsverhältnis

3:1) gibt man 1,1 Äquivalente Natriumhydroxyd, gelöst in 1 ml einer Mischung von Methanol und Wasser (Mischungsverhältnis 3:1) hinzu. Dann wird das Reaktionsgemisch während 8 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und hierauf das Methanol unter vermindertem Druck entfernt. Die verbleibende wässrige Lösung wird dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, wodurch nicht verseifbare Produkte eliminiert werden. Die wässrige Phase wird bei 0 °C mit einer gesättigten Natriumkaliumtartratlösung so lange behandelt, bis ein neutraler pH-Wert erzielt worden ist. Dann versetzt man mit wenigen Tropfen einer aus Zitronensäure und Dinatriumhydrogenphosphat bestehenden Pufferlösung, welche einen pH-Wert von 4,2 aufweist, und dies so lange, bis ein pH von ungefähr 6 erreicht worden ist. Hierauf wird das Produkt mehrere Male mit jeweils 5 ml Methylenchlorid so lange extrahiert, bis sämtliches Produkt extrahiert ist. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei man dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -hydroxy-15 $\xi$ -methylprost-13-trans-ensäure (VIII, R<sup>2</sup> = H) als Öl erhält, welches die folgenden Konstanten aufweist:

I.R.

$\bar{\nu}_{\max}$  3620, 1715, 1670 cm<sup>-1</sup>;

N.M.R.  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$

4,02 (m, 12-CH); 5,44 (dd, J<sub>13,14</sub> = 15,3,

J<sub>12,13</sub> = 7,6, 13-CH); 5,74 (d, J<sub>13,14</sub> = 15,3,

14-CH);

609846/1056

M.S. m/e 353 ( $M^+$ ); 238 ( $M-C_5H_{11}C(CH_3)OH$ )

Analyse für  $C_{20}H_{35}NO_4$ :

Berechnet: C 67,95; H 9,98; N 3,96;

Gefunden : C 67,99; H 10,26; N 3,87.

### Beispiel 9

Ein Gemisch von 40 mg dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprost-13-trans-ensäuremethylester, 10 ml Aethylacetat und 4 mg eines 10 %-igen Palladium-auf-Kohle-Katalysators wird in einer Wasserstoffatmosphäre bei 0 °C gerührt. Der Verlauf der Reaktion wird durch t.l.c.-Analyse mittels 20 gew.-%-igem Silbernitrat, imprägniert auf Kieselgelplatten, unter Verwendung eines Lösungsmittelsystems, bestehend aus einer Mischung von Benzol, Aether und Methanol (Mischungsverhältnis 100:40:7) von jeweils gleichen Mengen in gewissen Zeitabständen beobachtet. Sobald die Hydrierung praktisch beendet ist, was nach ungefähr 30 Minuten der Fall ist, wird der Katalysator durch Filtrieren d.h. durch Celite, / Diatomeenerde, abgetrennt und das feste Material gründlich mit Aethylacetat gewaschen. Dann werden die vereinigten Filtrate unter vermindertem Druck zur Trockn eingedampft, wobei man dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprostansäuremethylester, ( $X, R^2 = Me$ ), als Öl mit folgenden Konstanten erhält:

I.R.  $\nu_{\max}$  3620, 3440, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 N.M.R.  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  3,66 (s,  $-\text{OCH}_3$ ); 3,60 (m, 12-CH und 15-CH);  
 M.S. m/e 355 ( $\text{M}^+$ ) 226 ( $\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ );

Analyse für  $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ :

Berechnet: C 67,57; H 10,49; N 3,94;

Gefunden: C 67,47; H 10,58; N 3,85.

In ähnlicher Weise erhält man, ausgehend von  
 dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäuremethyl-  
 ester, dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprostansäuremethylester,  
 (IX,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ), in Form eines folgendes Konstanten aufwei-  
 senden Oels:

I.R.  $\nu_{\max}$  3620, 3440, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 N.M.R.  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  3,65 (s,  $-\text{OCH}_3$ ); 3,60 (m, 12-CH und 15-CH);  
 G.C.-M.S. (als TMS-ätheranalyisierte Probe) m/e 427 ( $\text{M}^+$ )  
 226 ( $\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CH}(\text{OTMS})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )

Analyse für  $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ :

Berechnet: C 67,57; H 10,49; N 3,94;

Gefunden: C 67,64; H 10,57; N 3,77.

#### Beispiel 10

Arbeitet man nach der Methode gemäss Beispiel 6,  
 so wird der dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprostansäuremethyl-  
 ester in dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprostansäure, (IX,

$R^2 = H$ ), übergeführt. Diese Säure stellt ein Öl mit folgenden Konstanten dar:

I.R.  $\nu_{\max}$  3620, 1715, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;

N.M.R.  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  3,60 (m, 12-CH und 15-CH); 5,72 (breit, -COOH und -OH);

Analyse für  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ :

Berechnet: C 66,82; H 10,53; N 4,10;

Gefunden: C 66,79; H 10,51; N 4,01.

In ähnlicher Weise erhält man aus dem dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprostansäuremethylester die dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprostansäure (X,  $R^2 = H$ ) mit folgenden Konstanten:

Smp. 71 bis 72  $^{\circ}\text{C}$ ;

Analyse für  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ :

Berechnet: C 66,82; H 10,53; N 4,10;

Gefunden: C 66,84; H 10,38; N 4,10.

### Beispiel 11

Gemäss den Methoden von Beispiel 9 und Beispiel 10 werden 200 mg dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -hydroxy-15 $\xi$ -methylprost-13-trans-ensäuremethylester nacheinander in die dl-8-9-keto-15 $\xi$ -hydroxy-15 $\xi$ -methylprostansäuremethylester und dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -hydroxy-15 $\xi$ -methylprostansäure übergeführt.

Beispiel 12

Zu einer Lösung von 20 mg dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure in 5 ml Aether gibt man 0,5 ml einer ätherischen Lösung von Diazoäthan hinzu. Dann wird das Reaktionsgemisch während 10 Minuten bei Zimmertemperatur gehalten. Die Lösungsmittel und das überschüssige Reaktionsmittel werden durch Vakuumdestillation entfernt und der Rückstand durch t.l.c. gereinigt, wobei man den dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäureäthylester erhält.

In ähnlicher Weise erhält man unter Verwendung von Diazopropan anstelle von Diazoäthan den Propylester der dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure.

Nach der gleichen Methode kann man die dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure, dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprostansäure, dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprostansäure, dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -hydroxy-15 $\xi$ -methylprost-13-trans-ensäure und dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -hydroxy-15 $\xi$ -methylprostansäure in die entsprechenden Aethyl- und Propylester überführen.

Beispiel 13

Zu einer Lösung von 30 mg dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure in 10 ml Methanol gibt man

1 ml einer 0,1n-Natriumhydroxydlösung hinzu und rührt das Gemisch hierauf während 1 Stunde bei Zimmertemperatur. Dann wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, wobei man das Natriumsalz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure erhält.

Unter Verwendung von 1,1 Moläquivalenten Kaliumhydroxyd (in Form einer 0,1n-Lösung) anstelle von Natriumhydroxyd und beim Arbeiten nach den obigen Angaben gelangt man zum Kaliumsalz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure.

In ähnlicher Weise kann man die Natrium- und Kaliumsalze der anderen dl-8-Aza-prosten- und -prostansäure-derivate, wie sie in den vorangehenden Beispielen erhalten werden, herstellen, und zwar die folgenden Verbindungen:

das Natriumsalz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprostansäure,

das Natriumsalz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprostansäure,

das Kaliumsalz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprostansäure und

das Kaliumsalz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -methyl-15 $\xi$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure.

#### Beispiel 14

Eine Lösung von 20 mg dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure in 5 ml Methanol wird mit ei-

ner Mischung von 1 ml konz. Ammoniumhydroxydlösung und 2 ml Methanol versetzt. Das erhaltene Gemisch wird hierauf während 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und dann zur Trockne eingedampft, wobei man das Ammoniumsalz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure erhält.

Unter Verwendung von Dimethylamin, Diäthylamin oder Dipropylamin anstelle von Ammoniumhydroxyd beim obigen Verfahren erhält man die entsprechenden Salze der dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure.

In ähnlicher Weise kann man die Ammonium-, Dimethylamin-, Diäthylamin- und Dipropylaminsalze der anderen dl-8-Aza-prostan- und -prostensäurederivate der obigen Beispiele herstellen.

#### Beispiel 15

Ein Gemisch von 35 mg Procain und 1,5 ml einer wässrigen Methanollösung wird mit 25 mg dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure in 5 ml Methanol versetzt und das erhaltene Reaktionsgemisch während 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, wobei man das Procainsalz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure erhält.

In ähnlicher Weise kann man auch die entsprechenden Lysin-, Caffein- und Argininsalze herstellen.



In ähnlicher Weise kann man auch die Procain-, Lysin-, Caffein- und Argininsalze von anderen Prostansäurederivaten und Prostensäurederivaten, wie sie gemäss Beispielen 6, 8 und 10 erhalten werden, herstellen. So kann man beispielsweise das Procainsalz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure, das Caffeinsalz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprostansäure, das Lysin-salz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -methyl-15 $\xi$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure und das Argininsalz der dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprostansäure herstellen.

#### Beispiel 16

Prüfung auf bronchodilatierende Wirkung

(beim Meerschweinchen unter Narkose und künstlicher Beatmung, nach intravenöser Histaminverabreichung)

Versuchstier : Weibliches Meerschweinchen, 400 - 500 g

Körpergewicht

Träger : gepufferte Kochsalzlösung

Methodik :

Die Versuchstiere werden mit Urethan (1g/kg, intraperitoneal) anästhetisiert. Die Trachea und eine Jugularvene werden mit einer Kanüle versehen. Die (aus Kunststoff bestehende) Kanüle der Trachea wird mit einem Harvard-Ventilator und einem Druckregistriergerät verbunden, um Änderungen des Atmungswiderstandes zu mes-

609846/1056

sen. Die (aus einer Nadel von 5,588  $\mu$  - 22 gauge - Durchmesser bestehende) Kanüle der Jugularvene ermöglicht die intravenöse Verabreichung der zu prüfenden Verbindungen. Die Registrierung erfolgt mittels eines Harvard-Biographs. Um die Empfindlichkeit des Tieres auf Histamin zu erfahren, wird zuerst eine übliche Histaminmenge verabreicht. Fünf Minuten später wird die zu prüfende Verbindung intravenös verabreicht; hierauf folgt eine zweite Histaminverabreichung, nachdem das Tier mit der zu prüfenden Verbindung behandelt worden ist. Es werden mehrere Belastungen mit Histamin durchgeführt, um die Wirkungsdauer der Verbindung zu bestimmen.

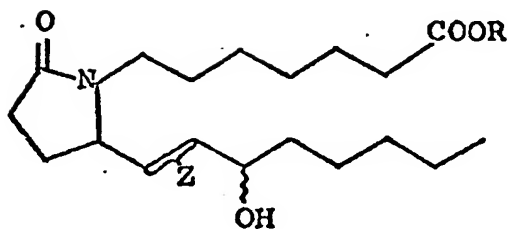
Gemäss dieser Versuchsanordnung zeigen folgende Verbindungen - im Vergleich zu  $\text{PGE}_2$  - die in der Tabelle angeführte Wirkung.

Tabelle

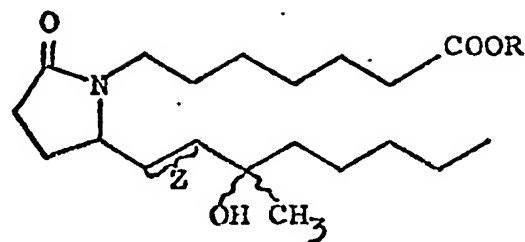
<u>Verbindung</u>	<u>Wirkungsgrad</u>
PGE <sub>2</sub>	1
dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans- ensäure	5
dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprost-13-trans- ensäure	$\leq 0,04$
dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprostansäure	2,5
dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprostansäure	0,06
dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -methyl-15 $\xi$ -hydroxyprost- 13-trans-ensäure	4

# A n s p r ü c h e

1) Racemische Verbindungen der folgenden Formeln:



(A)



(E)

worin R das Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder die pharmazeutisch zulässigen, nicht toxischen Salze von Verbindungen, in welchen R das Wasserstoffatom darstellt, wobei Z eine trans-Doppelbindung oder eine gesättigte Bindung und die wellenförmigen Linien ( $\xi$ ) die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Konfiguration bedeuten, oder Mischungen dieser Verbindungen.

2) Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine trans-Doppelbindung darstellt.

3) Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine gesättigte Bindung darstellt.

4) Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (A) die Hydroxylgruppe in der 15-Stellung in  $\alpha$ -Konfiguration vorliegt.

5) Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

zeichnet, dass in der Formel (A) die Hydroxylgruppe in der 15-Stellung in der  $\beta$ -Konfiguration vorliegt.

6) Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine trans-Doppelbindung und R das Wasserstoffatom bedeuten, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure.

7) Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine trans-Doppelbindung und R die Methylgruppe darstellt, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprost-13-trans-ensäuremethylester.

8) Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine trans-Doppelbindung und R das Wasserstoffatom bedeuten, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure.

9) Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine trans-Doppelbindung und R die Methylgruppe bedeutet, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprost-13-trans-ensäuremethylester.

10) Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine gesättigte Bindung und R das Wasserstoffatom bedeuten, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprostansäure.

11) Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine gesättigte Bindung und R den Methylrest bedeuten, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ -hydroxyprostan-

säuremethylester.

12) Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine gesättigte Bindung und R das Wasserstoffatom bedeuten, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprostansäure.

13) Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine gesättigte Bindung und R den Methylrest bedeuten, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\beta$ -hydroxyprostansäuremethylester.

14) Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (B) Z eine trans-Doppelbindung und R das Wasserstoffatom bedeuten, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -methyl-15 $\xi$ -hydroxyprost-13-trans-ensäure.

15) Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (B) Z eine trans-Doppelbindung und R den Methylrest bedeuten, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -methyl-15 $\xi$ -hydroxyprost-13-trans-ensäuremethylester.

16) Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (B) Z eine gesättigte Bindung und R das Wasserstoffatom bedeuten, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -methyl-15 $\xi$ -hydroxyprostansäure.

17) Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (B) Z eine gesättigte Bindung und R den Methylrest bedeuten, nämlich dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -methyl-15 $\xi$ -hydroxyprostansäuremethylester.

18) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen  
gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man:

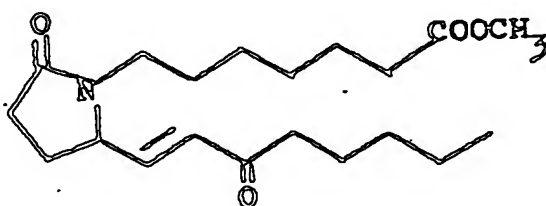
a) L(+)-Methylpyroglutamat mit 7-Bromheptansäure-  
methylester alkyliert, um dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-  
(carbomethoxy)-2-pyrrolidon zu erhalten;

b) die 5-Carbomethoxyfunktion durch schwache  
alkalische Behandlung selektiv hydrolysiert;

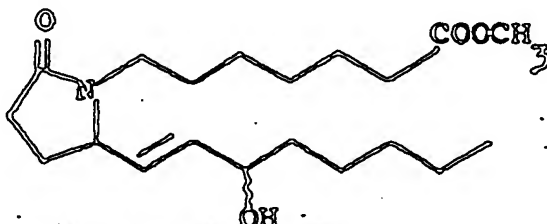
c) die 5-Carboxyfunktion in der Verbindung der  
Stufe b) zur Hydroxymethylgruppe selektiv reduziert;

d) die Hydroxymethylverbindung der Stufe c) zum  
Aldehyd oxydiert;

e) das Aldehyd der Stufe d) mit dem Natriumanion  
von Dimethyl-2-oxoheptylphosphonat kondensiert, um zu einer  
Verbindung der folgenden Formel zu gelangen:



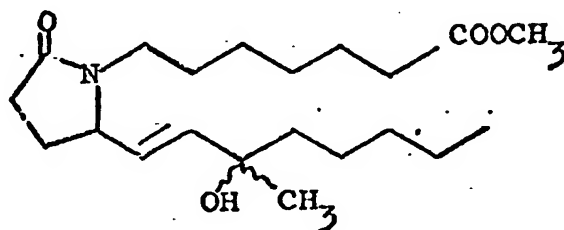
f) die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketogruppe selektiv redu-  
ziert, um zu einer Mischung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxyverbindungen  
der folgenden Formel zu gelangen:



609846/1056

und die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxyisomeren trennt; oder

g) die Verbindung aus der Stufe e) mit einem Methylierungsmittel behandelt, um zu einer Verbindung der folgenden Formel zu gelangen:



h) die Doppelbindung in den Verbindungen der Stufen f) und g) hydriert, um zu den entsprechenden gesättigten Derivaten zu gelangen, und

i) die Carbomethoxygruppe in den Verbindungen der Stufen f), g) und h) hydrolysiert und gegebenenfalls die Carbonsäurefunktion in die Niederalkylester mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder in die nicht toxischen, pharmazeutisch zulässigen Salzen davon überführt.

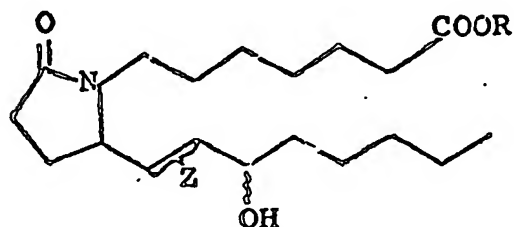
19) Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktion gemäss Stufe c) dadurch geschieht, dass man das Mischanhydrid mit Kohlensäuremonomethylester herstellt und letzteres anschliessend reduziert.

20) Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reaktionsmittel in der Stufe f) Zinkborhydrid verwendet.

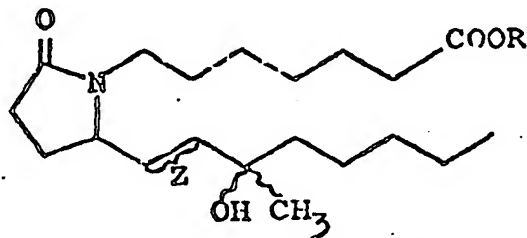
21) Verfahren zur Herstellung von racemischen



Verbindungen einer der beiden folgenden Formeln:



(A)



(B)

worin R das Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder von pharmazeutisch zulässigen, nicht toxischen Salzen von Verbindungen, in welchen R das Wasserstoffatom darstellt; Z eine trans-Doppelbindung oder eine gesättigte Bindung und die wellenförmigen Linien ( $\xi$ ) die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Konfiguration bedeuten, oder von Mischungen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine oder mehrere der folgenden Stufen durchführt, nämlich

(a) dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(trans-1'-octenyl-3'-oxo)-2-pyrrolidon mit einem Reduktionsmittel behandelt, um (dl)-8-Aza-9-keto-15 $\alpha$ - und -15 $\beta$ -hydroxyprost-13-trans-ensäuremethylester zu erhalten, worauf man die entsprechenden 15 $\alpha$ - und 15 $\beta$ -Verbindungen trennt;

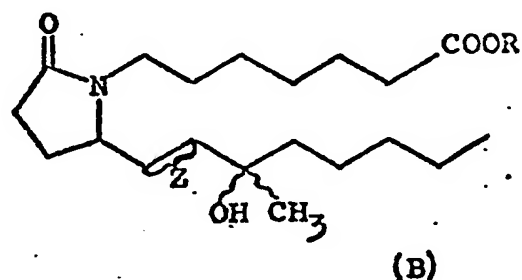
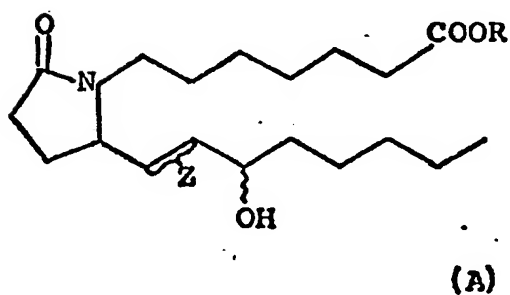
(b) dl-1-(6-Carbomethoxyhexyl)-5-(trans-1'-octenyl-3'-oxo)-2-pyrrolidon mit einem Grignardreagenz oder mit Methyllithium behandelt, um dl-8-Aza-9-keto-15 $\xi$ -methyl-15 $\xi$ -hydroxyprost-13-trans-ensäuremethylester zu erhalten;

(c) die Doppelbindung der 13-trans-Verbindungen hydriert, um zu den entsprechenden, vollständig gesättigten Verbindungen zu gelangen;

(d) eine Methylesterverbindung hydrolysiert, um zur entsprechenden freien Säure zu gelangen;

(e) eine freie Säure in einen Alkylester oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz davon überführt.

22) Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine racemische Verbindung einer der beiden folgenden Formeln enthalten:



worin R das Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder aber ein pharmazeutisch zulässiges, nicht toxisches Salz einer solchen Verbindung, in welcher R das Wasserstoffatom darstellt, wobei Z eine trans-Doppelbindung oder eine gesättigte Bindung bedeutet und die wellenförmigen Linien ( $\xi$ ) die  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Konfiguration andeuten, oder aber Mischungen solcher Verbindungen enthalten, wobei sie gleichzeitig mindestens ein n pharmazeutisch zulässigen Träger enthalten.